

保肝药物治疗药物性肝损伤系统评价的再评价

胡琴*, 吴凡, 刘维, 邵宏[#](北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1214-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.21

摘要 目的:评价保肝药物治疗药物性肝损伤(DILI)系统评价的方法学偏倚及其结论的可靠程度。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库,查找保肝药物治疗 DILI 的系统评价。采用 AMSTAR 量表评价纳入 DILI 系统评价的方法学质量,并采用 GRADE 方法对纳入的结局指标进行证据质量分级。结果:共纳入 7 项系统评价,7 项系统评价均比较了保肝药物组与对照组(空白对照或其他保肝药物等)治疗 DILI 的疗效,1 项系统评价分析了保肝药物的安全性。谷胱甘肽组总有效率显著高于对照组($P < 0.001$);硫普罗宁和腺苷蛋氨酸在降低丙氨酸转氨酶和总胆红素水平方面显著优于对照组($P < 0.001$);与对照组相比硫普罗宁和水飞蓟素能显著降低天冬氨酸转氨酶水平($P < 0.001$);对比其他保肝药物,甘草酸二铵治疗 DILI 的不良反应发生率差异无统计学意义($P = 0.13$)。7 项系统评价的 AMSTAR 平均分为 4.43 分,其中 3 项(42.86%)为低质量,4 项(57.14%)为中等质量。7 项系统评价所包含的 28 个结局指标中,22 个(78.57%)指标的证据质量为低或极低。结论:部分保肝药物能有效改善 DILI 患者的肝功能,疗效显著,短期安全性较好,但目前研究的方法学质量较差,结论的证据水平不高。因此,临床医师在用药决策时应慎用这类证据。

关键词 保肝药物;药物性肝损伤;系统评价;GRADE 分级;再评价

Reevaluation for the Systematic Review of Liver-protective Drugs in the Treatment of Drug-induced Liver Injury

HU Qin, WU Fan, LIU Wei, SHAO Hong (Dept. of Pharmacy Administration & Clinical Pharmacy, Pharmacy School of Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the methodological bias of liver-protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury (DILI) and reliability of its conclusions. **METHODS:** Retrieved from Cochrane Library, PubMed, CJFD, CBM and Wanfang database, systematic reviews about the liver-protective drugs in the treatment of DILI were researched. AMSTAR scale evaluation was included for the methodological quality of systematic review, and the GRADE system was applied for evidence quality assessment of included outcomes. **RESULTS:** Totally 7 systematic reviews were enrolled, in which the efficacy differences of 7 reviews between liver-protective drugs group and control group (blank control or other liver-protective drugs) in the treatment of DILI were compared, and safety of 1 systematic review was analyzed. The total effective rate of glutathione group was significantly superior to control group ($P < 0.001$); in respect of reducing ALT and TBIL levels, tiopronin group and ademetonine group were superior to control group ($P < 0.001$); tiopronin group and silymarin group were superior to control group in reducing AST level ($P < 0.001$); the incidence rate of ADR of diammonium glycyrrhizinate in the treatment of DILI had no significant difference from other liver-protective drugs ($P = 0.13$). The average AMSTAR score of 7 systematic reviews was 4.43, of which 3 (42.86%) were low quality and 4 (57.14%) were medium quality. Among the 28 outcomes included in 7 systematic reviews, 78.57% (22) outcomes were graded as "low" or "very low" quality. **CONCLUSIONS:** Some liver-protective drugs makes an significant improvement in liver biochemical indicators for patients with DILI with good short-term safety. However, the methodological quality of systematic reviews is poor on the whole, as well as low quality of evidence. Thus, physicians should apply the evidence to make decision with caution.

KEYWORDS Liver-protective drugs; Drug-induced liver injury; Systematic review; Grade system; Reevaluation

药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是应用治疗剂量的药物时,肝脏受药物毒性损伤或发生过敏反应所引起的疾病,通常在用药后 5~90 d 内发生,特异质反应则在 5 d 内发生。严重的 DILI 可能会导致患者出现继发性肾、脑功能损伤和急性肝功能衰竭,甚至死亡。在美国,超过 50% 的急性肝功能衰竭由药物引起^[1]。我国的 DILI 发生率低于国外,但仍是一种常见的不良反应,占有所有药物不良反应的 10%~15%^[2]。

* 硕士研究生。研究方向:药物临床评价与合理使用。电话:010-82805020。E-mail:huqin199107@163.com

通信作者:副教授。研究方向:临床药理学与药物遗传学。电话:010-82805020。E-mail:h_shao@163.com

根据 1989 年国际医学科学组织理事会(Council for international organizations of medical sciences, CIOMS)确立的标准,DILI 分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。目前,确定是否为 DILI 仍以经验医师的主观评判作为判定标准^[3]。对于抗结核药物所致 DILI 诊断与处理,有专家建议指出,在丙氨酸转氨酶(ALT)的浓度 < 3 倍正常上限(ULN),无明显症状和黄疸,且停用 DILI 发生频率较高的抗结核药物前,可在密切观察下给予患者保肝治疗,同时,建议对有高危因素,如老年患者、妊娠期妇女和器官移植的患者给予预防性的保肝治疗^[4]。但是,对于是否合并急性肝功能衰竭的 DILI 尚无明确的治疗方案。目前,可用的指导选择和使用保肝药物的指南很少,临床

上常基于药物作用机制和临床经验用药。保肝药物的保肝作用包括促进肝细胞生成、降酶、利胆、解毒、抗炎、抗氧化等,但各类保肝药物作用机制尚不明确。

随着循证医学的发展,保肝药物治疗 DILI 的系统评价的研究亦逐步深入。已有多项系统评价的结果表明保肝药物治疗 DILI 的疗效和安全性均较好。本研究通过对保肝药物治疗 DILI 的系统评价进行再评价,评估其纳入研究的方法学质量及其结论的可靠程度,整合优化 DILI 的药物治疗方案,促进保肝药物治疗 DILI 的规范化,为临床更好地研究和治疗 DILI 提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 基于对照试验或随机对照试验(RCT)的系统评价或 Meta 分析。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 在抗肿瘤、抗结核等药物治疗过程中发生 DILI 的患者,DILI 的诊断根据患者用药史、临床表现、肝功能检查等,无论是否存在基础疾病均纳入研究。排除其他原因所致的肝功能异常。患者年龄、性别、民族、地区均不限。

1.1.3 干预措施 通过文献检索与专家意见征集,并参照《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2009 年版)^[5]中肝病辅助治疗药物的品种,将临床常用的 17 类保肝药物纳入本次研究,分别为:多烯磷脂酰胆碱、促肝细胞生长素、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、联苯双酯、双环醇、葡醛内酯、谷胱甘肽、硫普罗宁、水飞蓟素、甘草酸苷、甘草酸二铵、异甘草酸镁、苦参、乳果糖、复方二氯醋酸二异丙胺和核糖核酸 II。对照组患者给予基础治疗、安慰剂或与试验组不同的保肝药物,试验组患者给予上述 17 类保肝药物之一或在对照组治疗的基础上加用上述 17 类保肝药物之一。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②ALT;③天冬氨酸转氨酶(AST);④总胆红素(TBIL);⑤谷氨酰转移酶(GGT);⑥不良反应(ADR)发生率;⑦肝损害发生率。

1.1.5 排除标准 ①非 DILI 研究;②动物实验;③研究对象为健康人群的研究;④基因研究;⑤干预措施包括复方制剂或药物成分不确定的研究;⑥综述类研究。

1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库。检索时限均从各数据库建库起至 2015 年 3 月。中文检索词包括“多烯磷脂酰胆碱”“促肝细胞生长素”“腺苷蛋氨酸”“熊去氧胆酸”“联苯双酯”“双环醇”“葡醛内酯”“谷胱甘肽”“硫普罗宁”“水飞蓟素”“甘草酸”“甘草酸苷”“甘草酸二铵”“异甘草酸镁”“苦参”“乳果糖”“复方二氯醋酸二异丙胺”“核糖核酸 II”“系统评价”“Meta 分析”;英文检索词包括“Polyene phosphatidyl choline”“Hepatocyte growth factor”“S-Adenosylmethionine”“Ursodesoxycholic acid”“Bifendate”“Bicyclol”“Glucurrolactone glutathione”“Tiopronin”“Silymarin”“Glycyrrhizic acid”“Sophorae”“Lactulose”“Diisopropylamine dichloroacetate”“Ribonucleic acid II”“Systematic reviews”“Meta-analysis”。

1.3 资料提取

由两位评价者按照预先设定的纳入与排除标准独立筛选符合标准的文献,排除不符合标准的文献并记录原因。两位评价者交叉核对纳入的文献,并分别对纳入文献的资料进行提取,具体内容包括文献的基本信息、样本量、干预措施、结局指标、质量评价工具以及是否进行 GRADE 评价。如遇分歧则

讨论协商解决,意见仍不一致则由第三位评价者裁定。

1.4 质量评价

采用 AMSTAR 量表^[6]对纳入文献的系统评价方法学质量进行评价。作为系统评价的方法学质量评价工具,AMSTAR 量表具有良好的一致性、可靠性、结构效度和可行性^[7]。AMSTAR 量表共包括 11 个条目,如果基本满足条目解释,且综合考虑未满足部分不会导致结果产生重要偏倚评为“Y”,计 1 分;未满足条目解释评为“N”,尚不能回答是否满足条目解释评为“C”,条目对该系统评价不适用评为“NA”,以上 3 种情况均计 0 分^[8]。由两位评价者背对背根据 11 个条目的描述给出 1 分或 0 分。AMSTAR 量表范围为 0~11 分,其中 0~4 分为低质量,5~8 分为中等质量,9~11 分为高质量,分数越高表示该系统评价的方法学质量越高^[9]。证据质量评价采用 GRADE 工具进行^[9-10],以纳入的试验类型为基值(RCT 质量等级最高,为高;观察性研究质量等级低,为低;病例报告、病例分析等其他研究质量等级非常低,为极低),按照 5 个降级因素(偏倚风险、间接性、不一致、不精确、发表偏倚)和 3 个升级因素(效应量大、剂量效应、混杂因素偏倚)逐个评价各结局指标,最终证据质量依次被判定为高质量、中等质量、低质量、极低质量 4 个级别。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索仅限定药品名称,共检出文献 4 911 篇,通过限定文献类型进行二次检索,共筛选出文献 2 330 篇,通过剔除重复文献 1 368 篇,再次阅读题目和摘要后去除 1 361 篇,最终纳入 7 项系统评价^[11-17]。

2.2 纳入研究基本信息

纳入的 7 项系统评价全部为中文文献^[11-17],发表时间在 2010—2013 年,其中 2 项系统评价报道了硫普罗宁治疗 DILI 的疗效和安全性^[11-12],2 项系统评价报道了谷胱甘肽治疗 DILI 的疗效和安全性^[13-14],其他 3 项系统评价分别报道了水飞蓟素^[15]、腺苷蛋氨酸^[16]、甘草酸二铵^[17]治疗 DILI 的疗效和安全性。纳入研究基本信息见表 1。

2.3 纳入研究方法学质量评价结果

运用 AMSTAR 量表对纳入的系统评价进行方法学质量评价,详见表 2。结果显示,方法学质量得分最低为 1 分^[12],最高为 7 分^[17],平均得分 4.43 分。3 项系统评价为低质量^[11-12,15],4 项为中等质量^[13-14,16-17],整体质量偏低。从各条目总体来看,6 项系统评价前期设计比较充分,检索策略较好^[12-17]。马俊等^[11]文献方法学质量评分最低,其最主要的方法学缺陷在于前期的研究问题设计不充分,未提取纳入研究的基本资料。6 项系统评价共同的缺陷在于合成纳入研究结果的方法学质量较低^[11-12,14-17],只有 1 项系统评价根据对照组用药的差异及是否合并用药进行了亚组分析^[13]。7 项系统评价均未进行利益申明^[11-17]。方法学上存在的主要问题是方法学质量评价方法未及时更新。Cochrane 协作网 2009 年 9 月更新为 Cochrane 系统评价员手册 5.0.2,并首次采用偏倚风险(Risk of bias)对 RCT 进行质量评价,虽然 3 项系统评价采用了 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入研究质量进行评价,但仍有文献按旧的风险偏倚评估工具进行质量评价^[11-13],如 1 项系统评价采用 Jadad 量表^[17],1 项系统评价采用改良 Jadad 量表^[14]。

2.4 证据质量分级

纳入的 7 项系统评价^[11-17]共包括 28 个结局指标。采用 GRADE 工具对系统评价结论的证据强度进行评价,结果见表 3。

2.5 结局指标

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included research

第一作者	发表年份	纳入研究个数	例数		干预措施		结局指标	方法学质量评价工具	主要结论
			试验组	对照组	试验组	对照组			
马俊 ^[11]	2011	10	556	446	硫普罗宁	不含硫普罗宁	②③④	Cochrane 5.0.2	硫普罗宁对于抗结核药物所致DILI有较好的治疗效果
康振 ^[12]	2010	31	5 459		硫普罗宁	不详	②③④⑦	Cochrane 5.0.2	硫普罗宁能降低抗结核药物使用过程中DILI的发生率,ALT、AST、TBIL水平,有保护抗结核药物使用过程中肝功能的作用
何梅 ^[13]	2010	13	509	470	谷胱甘肽 谷胱甘肽 谷胱甘肽+甘草酸二铵	基础治疗 其他治疗 甘草酸二铵	①②③④⑤	Cochrane 5.0.2	与基础治疗以及其他保肝药物如甘草酸二铵、葡萄糖内酯相比,还原型谷胱甘肽可明显提高DILI临床疗效,改善肝功能
刘一 ^[14]	2013	13	433	392	谷胱甘肽	其他保肝治疗或基础治疗	①②③④	改良Jadad量表	还原型谷胱甘肽治疗抗结核致肝损害的临床疗效较好
康振 ^[15]	2010	16			水飞蓟素	空白对照或其他保肝药物治疗	②③④⑦	不详	水飞蓟素能降低AST、TBIL水平,减少出现DILI的例数,但在ALT方面与对照组相比差异无统计学意义,可用于抗结核治疗过程中的保肝治疗,但尚需高质量研究来证实
赵攀 ^[16]	2011	4	133	127	腺苷蛋氨酸	无腺苷蛋氨酸,其他完全一致	②④⑤	不详	腺苷蛋氨酸可显著降低DILI患者的血清TBIL和ALT,但对γ-GGT的影响不显著
李全志 ^[17]	2010	18	897	825	甘草酸二铵	其他保肝药物	①②③④⑥	Jadad量表	甘草酸二铵比其他保肝药物能够更有效的治疗DILI导致的肝功能损害

表2 纳入系统评价AMSTAR评分

Tab 2 AMSTAR scores of included systematic reviews

第一作者及发表年份	AMSTAR量表条目											总分
	1 前期设计方案	2 可重复性	3 文献检索	4 考虑发表情况	5 纳入和排除文献清单	6 纳入研究的特征	7 纳入研究的科学性	8 结论体现纳入研究的科学性	9 合成纳入研究结果的方法	10 发表偏倚	11 相关利益冲突	
马俊(2011) ^[11]	C	N	Y	C	N	N	Y	Y	N	N	C	3
康振(2010) ^[12]	Y	N	C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
何梅(2010) ^[13]	Y	Y	Y	C	N	Y	N	N	Y	Y	C	6
刘一(2013) ^[14]	Y	N	Y	C	N	Y	Y	Y	N	Y	C	6
康振(2010) ^[15]	Y	N	Y	C	N	N	N	Y	N	N	C	3
赵攀(2011) ^[16]	Y	Y	Y	C	N	Y	N	Y	N	N	C	5
李全志(2010) ^[17]	Y	N	Y	C	N	Y	Y	Y	Y	Y	C	7

2.5.1 总有效率 3项系统评价^[13-14,17]报道了总有效率。2项系统评价纳入26项RCT^[13-14],结果显示还原型谷胱甘肽总有效率显著高于对照组[RR=1.36,95%CI(1.16,1.59), $P<0.001$]^[14],包括基础治疗组[RR=1.24,95%CI(1.02,1.51), $P=0.03$]^[13]和其他保肝药物组[RR=1.23,95%CI(1.04,1.47), $P=0.02$]^[13]。李全志等^[17]纳入18项RCT,结果显示甘草酸二铵总有效率显著高于其他保肝药物,差异有统计学意义[OR=2.77,95%CI(1.58,4.88), $P<0.001$]。

2.5.2 ALT 7项系统评价^[11-17]均报道了保肝药物对DILI患者ALT水平的影响。其中,2项系统评价共纳入10项RCT、31项病例对照研究^[11-12],结果显示硫普罗宁能显著降低DILI患者ALT水平[MD=-20.08,95%CI(-22.23,-17.941), $P<0.001$]^[11]、[MD=-33.30,95%CI(-47.29,-19.31), $P<0.001$]^[12],但2项系统评价方法学质量均较低。2项系统评价^[13-14]结果显示,还原型谷胱甘肽在降低ALT方面显著优于对照组[MD=-34.55,95%CI(-39.17,-29.93), $P<0.001$]^[14],包括基础治疗组[MD=70.63,95%CI(-10.53,151.59), $P=0.09$]^[13]和其他保肝药物组[MD=27.03,95%CI(18.04,36.03), $P<0.001$]^[13],但何梅等^[13]Meta分析结果的科学性存在缺陷,尚不能作为参考。1项系统评价结果显示,在降低ALT方面,水飞蓟素与对照组比较,差异无统计学意义[MD=-19.92,95%CI(-44.80,4.96), $P=0.12$]^[15]。1项系统评价结果显示,与空白对照比较,腺苷蛋氨酸能显著降低ALT水平[MD=-12.32,95%CI(-18.70,-5.94), $P=0.002$]^[16]。李全志等^[17]纳入18项RCT,结果显示甘草酸二铵组患者ALT水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=6.92,95%CI(-16.63,30.47), $P=0.56$]。

2.5.3 AST 6项系统评价^[11-15,17]报道了保肝药物对DILI患者AST水平的影响。2项系统评价^[11-12]纳入10项RCT、31项病例对照研究,系统评价了硫普罗宁降低AST的疗效。结果显示,

硫普罗宁能显著降低DILI患者的AST水平,差异有统计学意义[MD=-14.49,95%CI(-17.02,-11.96), $P<0.001$]^[11]、[MD=-25.89,95%CI(-38.01,-13.78), $P<0.001$]^[12]。2项系统评价^[13-14]结果显示,还原型谷胱甘肽在降低AST方面显著优于对照组[MD=-34.62,95%CI(-40.71,-28.53), $P<0.001$]^[14],包括基础治疗组[MD=23.10,95%CI(1.00,45.20), $P=0.04$]^[13]和其他保肝药物组[MD=22.18,95%CI(9.13,35.22), $P<0.001$]^[13],但何梅等^[13]Meta分析结果的科学性存在缺陷,尚不能作为参考。1项系统评价结果显示,与对照组比较,水飞蓟素组能降低AST水平,差异有统计学意义[MD=-26.19,95%CI(-36.97,-15.41), $P<0.001$]^[15]。李全志等^[17]纳入18项RCT,结果显示甘草酸二铵与其他保肝药物在降低AST水平方面比较,差异无统计学意义[MD=8.13,95%CI(-9.78,26.03), $P=0.37$]。

2.5.4 TBIL 7项系统评价^[11-17]均报道了保肝药物对DILI患者TBIL水平的影响。2项系统评价^[11-12]共纳入10项RCT、31项病例对照研究。结果显示,硫普罗宁能显著降低DILI患者的TBIL水平,差异有统计学意义[MD=-4.09,95%CI(-5.04,-3.14), $P<0.001$]^[11]、[MD=-7.24,95%CI(-10.95,-3.53), $P<0.001$]^[12],但两项系统评价方法学质量均较低。2项系统评价^[13-14]结果显示,还原型谷胱甘肽在降低TBIL方面显著优于对照组[MD=-18.57,95%CI(-31.40,-5.75), $P=0.005$]^[14],包括基础治疗组[MD=27.15,95%CI(7.62,46.68), $P=0.006$]^[13]和其他保肝药物组[MD=13.31,95%CI(8.92,17.71), $P<0.001$]^[13],但何梅等^[13]Meta分析结果的科学性存在缺陷,尚不能作为参考。1项系统评价^[15]结果显示,与对照组比较,水飞蓟素在降低TBIL水平方面,差异无统计学意义[MD=-7.29,95%CI(-15.15,0.57), $P=0.07$];但服用第二代水飞蓟素西利宾胺可显著降低TBIL水平,差异有统计学意义[MD=-4.00,

表3 纳入系统评价 GRADE 分级结果
Tab 3 GRADE results of included systematic reviews

第一作者及发表年份	研究设计类型	结局指标	降级因素					升级因素	证据质量
			局限性	不直接	不一致	不精确	发表偏倚		
马俊(2011) ^[11]	RCT	②	不降级	不降级	降一级 ³	降一级 ⁴	降一级 ⁶	无	极低
		③	不降级	不降级	降一级 ³	不降级	降一级 ⁶	无	低
		④	不降级	不降级	降一级 ³	不降级	降一级 ⁶	无	低
康振(2010) ^[12]	对照试验	①		不降级		不降级		无	不可评价
		②		不降级		不降级		无	不可评价
		③		不降级		不降级		无	不可评价
		④		不降级		不降级		无	不可评价
何梅(2010) ^[13]	RCT	①	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	降一级 ⁵	无	低
		②	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	降一级 ⁵	无	低
		③	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	降一级 ⁴	降一级 ⁵	无	极低
		⑤	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	降一级 ⁴	降一级 ⁵	无	极低
		④	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	降一级 ⁵	无	低
刘一(2013) ^[14]	RCT	①	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	降一级 ⁵	无	低
		②	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	降一级 ⁵	无	低
		③	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	降一级 ⁵	无	低
		④	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	不降级	降一级 ⁵	无	极低
康振(2010) ^[15]	对照试验	②	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	降一级 ⁴	降一级 ⁶	无	极低
		③	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	不降级	降一级 ⁶	无	极低
		④	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	不降级	降一级 ⁶	无	极低
		⑦	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	降一级 ⁶	无	低
		②	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	降一级 ⁵	无	低
赵攀(2011) ^[16]	RCT	④	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	不降级	降一级 ⁵	无	极低
		⑤	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	降一级 ⁴	降一级 ⁵	无	极低
		①	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中
李全志(2010) ^[17]	RCT	②	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	降一级 ⁴	不降级	无	极低
		③	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	降一级 ⁴	不降级	无	极低
		④	降一级 ¹	不降级	降一级 ³	降一级 ⁴	不降级	无	极低
		⑥	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中
		⑥	降一级 ¹	不降级	不降级	不降级	不降级	无	中

注:1.偏倚风险:纳入的研究在随机、分配隐藏、盲法和失访方面存在较大偏倚;2.不直接:间接比较或对象、干预措施、对照措施、结局指标与不直接等同;3.不一致:不同研究可信区间的重叠程度较差,且合并结果的 I^2 值较大;4.不精确:纳入研究样本量太小,可信区间较宽;5.漏斗图不对称;6.发表偏倚:纳入研究数量少,且为阳性,存在较大发表偏倚的可能

Note: 1.risk of bias: the included studies showed great bias in randomization, allocation concealment, blind method and lost to follow; 2.indirectness: direct comparison or objects, interventions, control measures and the outcome were the same as indirectness; 3.inconsistency: different studies showed poor degree of overlap in confidence intervals, and the I^2 value of combined results was relatively large; 4.imprecision: the included studies showed too small sample size and wide confidence intervals; 5.asymmetric funnel plot; 6.publication bias: the included studies showed too small negative sample size, which existed a big possibility of publication bias

95% CI(-7.29, -0.71), $P=0.02$]。1项系统评价结果显示,腺苷蛋氨酸能显著降低患者TBIL水平[MD=-32.60, 95% CI(-54.11, -11.10), $P=0.003$]^[16]。李全志等^[17]纳入18项RCT,结果显示甘草酸二铵与其他保肝药物在降低TBIL水平方面比较,差异无统计学意义[MD=13.27, 95% CI(-8.48, 35.02), $P=0.23$]。

2.5.5 ADR发生率 1项系统评价^[17]报道了保肝药物治疗过程中ADR的发生率。保肝药物治疗DILI过程中,常见的ADR为发热、皮疹、胃肠道反应,但大多较轻微,患者可耐受。马俊等^[11]系统评价硫普罗宁治疗抗结核药致肝DILI疗效的描述性结果显示,有3例患者出现皮疹,1例发热,1例ALT再度升高。李全志等^[17]进行的甘草酸二铵治疗DILI的系统评价结果显示,甘草酸二铵治疗过程中ADR发生率与其他保肝药物比较,差异无统计学意义[OR=0.63, 95% CI(0.35, 1.14), $P=0.13$]。

3 讨论

3.1 创新性

系统评价是循证医学重要的研究方法和最佳证据的重要来源。本研究通过对系统评价进行再评价,为循证合理用

药提供依据。本研究的创新性在于运用证据分析与评价的基本理念与方法,采用国际通用的AMSTAR量表,对保肝药物治疗DILI的系统评价的方法学质量进行评价,运用GRADE评价各系统评价结论的证据质量,对评价保肝药物治疗DILI的系统评价的研究质量,指导临床遴选证据、合理用药具有重要意义。

3.2 方法学质量评价结果

本研究共纳入7项系统评价,合计61项RCT、44项病例对照研究。方法学质量评价结果显示,7项系统评价均比较了保肝药物对比空白对照或其他保肝药物治疗DILI的疗效,1项系统评价比较了保肝药物的安全性。2项系统评价采用了Jadad量表、3项系统评价采用了Cochrane系统评价员手册作为系统评价纳入原始研究的方法学质量评估工具,其他2项系统评价未具体描述方法学质量评价方法。7项系统评价的AMSTAR平均分为4.43分,其中3项(42.86%)为低质量,4项(57.14%)为中等质量;纳入的系统评价所包含的28个结局指标中,22个(78.57%)指标的证据质量均为低或极低。

3.3 保肝药物的疗效和安全性评价

7项系统评价均比较了保肝药物对比空白对照或其他保肝药物治疗DILI的疗效,1项系统评价比较了保肝药物的安全性^[17]。系统评价结果显示,谷胱甘肽组总有效率明显高于对照组(包括基础治疗组和其他保肝药组);硫普罗宁和腺苷蛋氨酸在降低ALT和TBIL水平方面明显优于对照组;硫普罗宁和水飞蓟素能有效改善DILI患者的AST水平;对比其他保肝药,甘草酸二铵治疗DILI的ADR发生率差异无统计学意义。

临床上药物治疗DILI已初显成效,最新《药物性肝损伤诊治指南》^[18]提出异甘草酸镁可用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞损伤型或混合型DILI。本研究结果表明,部分保肝药物能有效改善DILI患者的肝功能,疗效显著,短期安全性较好,但目前该类研究的方法学质量较差,结论的证据水平不高。因此,临床医师在用药决策时应慎用这类证据。更多保肝药物治疗DILI的可靠证据尚需要大样本、高质量的研究得出。

3.4 保肝药物临床应用

为保障药物治疗的疗效和安全性,临床药师应及时对患者的疗效和安全性进行评估和分析,以促进临床合理用药,具体包括以下7个方面:(1)通过详细采集患者的用药史、ADR史等信息,对患者是否存在DILI及诱发DILI的风险进行评估;(2)对评估为高风险的患者拟定个体化药学监护计划;(3)协助临床医师完成DILI的筛查和鉴别;(4)确诊为DILI后应及时准确上报ADR发生情况;(5)熟悉可能导致DILI的常见药物(如抗结核药、中药^[19])及损伤特点,对临床医师、护师和患者进行宣传教育;(6)适当调整肝功能不全患者的用药方案;(7)把握保肝药物的选用与联用原则:疗效确切,简化用药,评估疗效,优化方案。

3.5 本研究局限性

本研究存在的局限性:(1)纳入系统评价的干预措施复杂多样,未分组整合;(2)考虑到文献质量较低,并未对纳入研究的结局指标定量合并得出最终结论;(3)部分系统评价或Meta分析的临床异质性($I^2 > 50\%$)时仍采用固定效应模型合并结果,本研究未给予区分及纠正。

参考文献

[1] ACG Clinical Guideline. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):950.

[2] 黄精俸,江振洲,王涛,等.药源性肝损伤的研究概述[J]. *药学进展*, 2008, 32(8):357.

[3] 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3):252.

[4] 中华医学会结核病学分会.《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会.抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10):732.

[5] 人力资源和社会保障部.国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录:2009年版[J]. *中国药物经济学*, 2011(4):35.

[6] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7(2):1.

[7] Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(10):1 013.

[8] Prior M, Guerin M, Grimmer-Somers K. The effectiveness of clinical guideline implementation strategies—a synthesis of systematic review findings[J]. *J Eval Clin Pract*, 2008, 14(5):888.

[9] GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004, 328(7 454): 1 490.

[10] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等.如何正确理解及使用GRADE系统[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(9):985.

[11] 马俊,冯端浩.硫普罗宁治疗抗结核药致肝损害疗效的Meta分析与系统性评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2011, 11(5):390.

[12] 康振,岳红梅,杨文静,等.硫普罗宁防治抗结核药物肝损害的Meta分析[EB/OL]. (2010-11-01) [2015-04-25]. <http://www.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?QueryID=1&CurRec=1&recid=&filename=ZGZP201011004169&dbname=IPFD9914&dbcode=IPFD&pr=&urlid=&yx=&v=MjQzNTA5OFRuanFxeGRFZU1PVUtyaWZadUJ2Rnl2aFU3L0pJbDBYUHlyUmZyRzRIOUhOcm85R-llPb0pCUk5LdWhkaG5q>.

[13] 何梅.还原型谷胱甘肽治疗药物性肝病的系统评价[J]. *中国药房*, 2010, 21(32):3 049.

[14] 刘一,高迪,刘恩溢,等.还原型谷胱甘肽治疗抗结核药致肝损害疗效的Meta分析[J]. *中国执业药师*, 2013, 10(1): 10.

[15] 康振,吕德林,杨文静,等.水飞蓟素防治抗结核DILI的Meta分析[J]. *甘肃科技*, 2010, 26(24):151.

[16] 赵攀,段光锋,杜丽,等.腺苷蛋氨酸治疗药物性肝损伤效果的系统评价[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 20(4): 341.

[17] 李全志,段京莉.甘草酸二铵治疗DILI的系统评价[J]. *中国药房*, 2010, 21(12):1 100.

[18] 于乐成,茅益民,陈成伟.药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11):1 752.

[19] 刘平,袁继丽,倪力强.重视中药的肝损伤问题[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(5):388.

(收稿日期:2015-09-07 修回日期:2015-12-09)

(编辑:刘明伟)